

⑩ 日本国特許庁(J P)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-500176

⑬ 公表 平成5年(1993)1月21日

⑭ Int. Cl.³
A 61 M 37/00

識別記号

庁内整理番号
7720-4C審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 1(2)

(全 12 頁)

⑮ 発明の名称 粘膜組織へ医薬品を投与するための装置

⑯ 特 願 平2-512701

⑰ 出 願 平2(1990)8月3日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)3月5日

⑲ 国際出願 PCT/US90/04368

⑳ 国際公開番号 WO91/03271

㉑ 国際公開日 平3(1991)3月21日

優先権主張 ㉒ 1989年9月5日 ㉓ 米国(US) ㉔ 403,743

⑳ 発 明 者 スタンレー、セオドア・エイチ アメリカ合衆国ユタ州84124, ソルト・レイク・シティ, オーク・
テラス・ドライブ 4800㉑ 出 願 人 ユニバーシティ・オブ・ユタ・ アメリカ合衆国ユタ州84112, ソルト・レイク・シティ, ユニバー
リサーチ・ファウンデーション シティ・オブ・ユタ, パーク・ビルディング 210

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域
特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, S
E(広域特許)

特許(内容に変更なし)

請求の範囲

1. その内部に医薬品チャンバーを限定するハウジングであって、前記チャンバーは該医薬品チャンバーへの少なくとも1つの開口部を限定する基部を有し：
医薬品チャンバー内に位置する多量の医薬品基剤であって該医薬品基剤が医薬品の薬剤有効量からなるもの；

前記医薬品チャンバーへの開口部が粘膜上に位置しそして医薬品チャンバー内の医薬品基剤が粘膜と接触するように、口内の粘膜に対しハウジングを一時的に位置させるための手段；および

医薬品チャンバーへの開口部の大きさを調節して医薬品チャンバー内の医薬品基剤の粘膜に対する露出を調節するための手段
とからなる患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

2. 医薬品チャンバーへの開口部の大きさを調節するための手段が、

医薬品チャンバー基部と同様の大きさおよび形状を有しそして医薬品チャンバー基部の開口部に相当する少なくとも1つの開口部を有する調節膜であって、調節膜と医薬品基部のそれぞれの開口部が互いに関して移動するように医薬品チャンバーに隣接して位置する調節膜；および

粘膜に対する医薬品チャンバー内の医薬品基剤の露出を調節するためにハウジング基部に対し相対的に調節膜をスライドさせることにより医薬品チャンバーへの少なくとも1つの開口部の大きさを変更するように医薬品チャンバー基部に相対的に調節膜を動かす手段
とからなる請求の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

3. ハウジングが粘膜に対し位置している間医薬品チャンバーへの開口部の大きさを調節するための手段が機能する請求の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

4. ハウジングが粘膜に対し位置していない間医薬品チャンバーへの開口部の大きさを調節するための手段が機能する請求の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

5. 医薬品が口、咽喉および食道の粘膜組織を介して吸収することのできる請求

の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

6. 医薬品基剤が医薬品と薬剤上許容されうる担体とからなる請求の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

7. その中に医薬品チャンバーを限定するハウジングであって、前記チャンバーが該医薬品チャンバーへの少なくとも1つの開口部を限定する基部を有するものであり；

医薬品チャンバー内に位置する多量の医薬品基剤であって、医薬品の薬剤有効量からなる医薬品基剤；

医薬品チャンバーへの開口部が粘膜上に位置しそして医薬品チャンバー内の医薬品基剤が粘膜に隣接して位置するように、口内の粘膜に対しハウジングを一時的に位置させるための手段；

医薬品チャンバー基部と同様の大きさおよび形状を有しそして医薬品チャンバー基部の開口部に相当する少なくとも1つの開口部を有するほとんど平らな調節膜であって、調節膜と医薬品チャンバー基部のそれぞれの開口部が互いに関して移動するように医薬品チャンバー基部に隣接して位置する前記調節膜；
および

粘膜に対する医薬品チャンバー内の医薬品基剤の露出を医薬品チャンバーへの開口部により与えられる面積0から最大面積までの範囲で調整するためにハウジング基部に相対的に調節膜をスライドさせることにより医薬品チャンバーへの少なくとも1つの開口部の大きさを変更するように調節膜を医薬品チャンバー基部に相対的に動かすための手段
とからなる患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

8. さらにハウジングを保護するためのホルダー手段であって、便利に患者の口へ装置を挿入したり取り外したりできるように構成されたホルダー手段を含む請求の範囲第1項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

9. ホルダー手段が口の外面まで延長する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

10. ホルダー手段が患者の口または歯が粘膜に隣接した位置にこれを保持させるようにする請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するた

めの装置。

11. さらに、医薬品基剤を医薬品チャンパーへ導入したりまたは除くように医薬品チャンパーを出入れするための手段を含む請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
12. 医薬品チャンパーを出入れするための手段が、ハウジングが粘膜に対し位置している間に医薬品基剤を医薬品チャンパーへ導入させたりまたはこれから除くことのできるようにする請求の範囲第11項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
13. 医薬品チャンパーが各々の使用後に新しい医薬品基剤を医薬品チャンパーへ加えることにより再使用されうる請求の範囲第11項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
14. 医薬品基剤がさらに粘膜を通る医薬品透過性を増加しうる透過強化剤を含む請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
15. 透過強化剤が胆汁酸塩からなる請求の範囲第14項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
16. 透過強化剤が合成透過強化剤からなる請求の範囲第14項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
17. 透過強化剤が脂肪酸からなる請求の範囲第14項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
18. 透過強化剤が界面活性剤からなる請求の範囲第14項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
19. 透過強化剤が有機アルコールからなる請求の範囲第14項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
20. 医薬品基剤が医薬品と薬剤上許容されうる担体とからなる請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
21. 薬剤上許容されうる担体が水を含む請求の範囲第20項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
22. 医薬品基剤がヒドロゲルからなる請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

粘膜伝達に使用するための装置。

38. 医薬品が利尿作用を有する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
39. 医薬品がインシュリンである請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
40. 医薬品がフェンタニールである請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
41. 医薬品がエルゴタミンである請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。

42.

- (a) 内部に医薬品チャンパーを限定するハウジングであって、該ハウジングが前記医薬品チャンパーへの少なくとも1つの開口部を限定する蓋部を有し、該ハウジングが前記医薬品チャンパー内に位置する多量の医薬品基剤を有し、前記医薬品基剤が医薬品の薬剤有効量を含み、前記医薬品が口、咽喉および食道の粘膜組織を介して吸収することができ、前記ハウジングが医薬品チャンパーへの開口部の大きさを調整するための手段を有しているものを得；
- (b) 医薬品チャンパーへの開口部が粘膜上に位置しそして医薬品基剤が粘膜と接触することができるように口の粘膜に対しハウジングを位置させ；
- (c) 医薬品が患者の血液へ入るように粘膜を介して医薬品を運送させ；
- (d) 所望の効果を有して維持するために医薬品を患者の血液へ入れる速度を調節する

工程からなる全身効果を引き起こすための医薬品の容量-対-効果投与方法。

43. 調節工程が医薬品チャンパーへの開口部の大きさを調整することからなる請求の範囲第42項に記載の医薬品の容量-対-効果投与方法。
44. 調節工程が患者の口からハウジングを除くことからなる請求の範囲第42項に記載の医薬品の容量-対-効果投与方法。
45. 調節工程が次の工程：
患者の口からハウジングを外し；
医薬品チャンパーへの開口部の大きさを調節し；そして

23. 医薬品基剤が半固形組成物である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
24. 医薬品基剤が医薬品溶液で飽和されたスポンジ性材料からなる請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
25. 医薬品が強力で運動作用である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
26. 医薬品が患者の中枢神経系に作用する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
27. 医薬品が患者の冠血管系に作用する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
28. 医薬品が患者の腎血管系に作用する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
29. 医薬品が患者の呼吸器系に作用する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
30. 医薬品がポリペプチド薬物である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
31. 医薬品がタンパク質薬物である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
32. 医薬品がモルヒネ様作用薬物である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
33. 医薬品がモルヒネ様拮抗薬物である請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
34. 医薬品が鎮吐作用を有する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
35. 医薬品が抗片頭痛作用を有する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
36. 医薬品が気管支拡張作用を有する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経粘膜伝達に使用するための装置。
37. 医薬品が分泌促進作用を有する請求の範囲第8項に記載の患者への薬物の経

口の粘膜に対しハウジングを再度位置させること、

からなる請求の範囲第42項に記載の医薬品の容量-対-効果投与方法。

46. ハウジング上へホルダーを組込んで患者の口の装置の挿入および取外しを便利にする工程からなる請求の範囲第42項に記載の医薬品の容量-対-効果投与方法。
47. さらに口の粘膜に対しハウジングを位置させる前に医薬品チャンパーへの開口部の大きさを開口部閉塞から医薬品チャンパーへの開口部によりもたらされる最大開口部の範囲で調節する工程からなる請求の範囲第42項に記載の医薬品の容量-対-効果投与方法。

特許(内容に変更なし)
明 細 書

粘膜組織へ医薬品を投与するための装置

背景

1. 発明の分野

本発明は医薬品の用量対効果経粘膜投与のための装置および方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、粘膜組織への直接医薬品接触により粘膜組織を介した正確な量の医薬品の非侵襲性投与のための調節可能な装置および方法に向けられるものである。

2. 発明の背景

最近、様々な症状の治療に医薬品を投与することに關し薬理学および薬剤学の分野で多くの進歩が生じている。しかしながら、この分野における著しい進歩にもかかわらず、医薬品は何十年もの間使用されてきたのとはほぼ同じ技術を用いて投与され続けている。製剤のほとんど大部分が経口または注射のいずれかにより投与され続けている。それにもかかわらず、これらの投与経路のいずれもすべての場合に有効なわけではなく、そして両方の投与経路とも幾つかの欠点を有することがしばしば見出されている。

経口投与はたぶん、薬理学的経路投与の最も主流の方法である。医薬品は一般に錠剤、カプセル剤または液体薬剤へ混入され、次いで飲み込まれる。経口投与形態はその便利さのためにしばしば好ましい。さらに、経口投与は一般に危険がなく、痛みがなく、そして多くの患者にとって実施するのが簡単である。

それにもかかわらず、薬の経口投与には幾つかの欠点がある。1つの欠点是小児患者および老人病患者はしばしば錠剤および他の固形投与形態を飲み込むことが困難で、そしてこのような患者はしばしば液体薬剤を飲み込むことに協力することを拒絶する。さらに、多くの医薬品にとって、医薬品を飲み込む行為はしばしば液体を必要とし、胃の容量を増加しそして吐き気および嘔吐の可能性が大きくなる。

経口投与に関する別の問題は、飲み込んだ後の血流への薬物の吸収速度が患者によって変化する点である。薬物の吸収は胃から小腸および大腸への薬物の移動、これらの器官からの分泌液の作用およびその結果による胃と腸内のpHに因る

き出すことができない。患者の度々過剰と生命の身体機能に危険な影響をもたらす。不十分および過剰の両方とも避けるべきである。

経口投与の幾つかの欠点を避けるために、しばしば注射が用いられる。薬物を注射（一般には静注または筋注）する結果、患者の血流へ薬物が迅速に入るようになる。さらに、この種の伝達には患者の肝臓による多量の薬物の除去を避ける。その結果、経口投与された薬物に比べてより少ない合計量の薬物が通常必要である。それどころか薬物は肝臓に曝される前に患者の身体の様々な部位に迅速に分布するようになる。

多くの患者、特に子供と老人は注射に対し嫌悪感をもっている。患者の中にはこの嫌悪感が著しくして注射の使用が深刻な問題となっている人もいる。強い心理的ストレスが患者の衰弱した症状を悪化させるので、患者が重病であったりまたは衰弱した症状もしくは負傷しているような場合注射の使用が望ましくないことが時々ある。

さらに、様々な薬物（特に中枢神経系活性を有する薬物）の代謝における感受性の個々の変化は注射経路を使用する場合一層強くなる。過剰投与を防止する多くの例において、平均より低い投与量で患者に注射し次いで必要に応じて追加の注射で投与量を補うことが実際的である。この“滴定法(titration)”は繰り返して注射を行なう必要があり、患者における非常にストレスの増加となる。ここでも、患者の反応が特定患者の特定の性質によって広く変化する点で正確な効果を得るために正確な投与量を投与することができない。

研究者の中には、頬粘膜を介した医薬品投与または舌下投与が可能かもしれないということを提案する者もいる。たとえば、米国特許第4,671,953号“メソーズ アンド コンボジションズフォア ノンインバシブ アドミニストレーション オブ セダティブズ、アナルゲシックス、アンド アネステティックス (METHODS AND COMPOSITIONS FOR NONINVASIVE ADMINISTRATION OF SEDATIVES, ANALGESICS, AND ANESTHETICS)”参照。このような治療薬物の口、咽頭および食道の粘膜を介した投与は著しい有用性を有する。このルートによる薬物投与は胃および腸消化液に薬物が暴露されない。さらに、薬物は身体の第一の通路において大部分が肝臓をう回り、これにより薬物の追加の代謝および/または不活化を避

ものである。心配および不安はこれらの移動および分泌液を著しく減少し、薬物の最終効果を妨げるかまたは減少し、そして薬物の作用の開始を遅らせる。

最も重要なことは、一般に経口投与の時間と薬物 治療効果が始まる時間と間にかなりの遅れがあるという事実である。上述したように、薬物は直接へ入るたに消化管系を通過しなければならない。これら代表的には45分間またはそれ以上かかる。上述したように、不安およびストレスはしばしばこの遅れを増加する。痛みまたは深刻な病的症状から直ちに救われるかまたは薬物の即時の効果が要求されるような多くの用途にとって、この遅れを受け入れることはできない。

経口投与の別の欠点は、多くの重要な治療用ペプチドおよびタンパク質が消化管において強酸性環境およびタンパク質分解酵素により不活化されることである。血流へ吸収される別の薬物は、胃および小腸と大腸からの静脈が直接肝臓を通過するので、ほとんど直ちに代謝される。すなわち、血流へ入る薬物は最初に肝臓を通過してから次に全身の血液環境へ分布されなければならない。ほとんどの薬物の50%以上（そしてある種の薬物のほぼ100%）が、この肝臓の“第一の通過”の間に患者の血流から除かれる。その結果、多くの薬剤にとって経口投与は実際的ではない。

さらに、肝臓が血流からの過剰薬物を除くので追加のストレスが肝臓を直撃する。これは薬物治療が長期にわたって生じる場合に特に深刻である。肝臓は薬物代謝物で負担がかかり過ぎ、次ぎにこれを排出しなければならない。結果として、肝疾患または腎疾患の危険性が増す。

薬物の経口投与において遭遇する別の困難さは、投与量を“平均”患者に使用するために準備または決定することである。ほとんどの薬物は異なる患者において広く変化する効果を有する。これらの効果は、患者の習慣、患者間の微妙な遺伝的差異、血容量、年齢、および多数の公知および未知の要因による。薬物の経口投与の丸薬を導入することは、所望の効果を得るのに必要な正確な投与量を調節する能力を提供することではなく、むしろ投与量を平均的患者における平均の効果を得るために評価することである。その結果、特定患者には過剰投与であったりまたは過少投与となるであろう。

薬に対する低い感受性のために患者に過少投与であると、医師が望む反応を引

ける。

一般に上述の方法のいずれかにより投与される薬物は不快な味がする。その結果として、口内粘膜組織を通り、頬または舌下投与ができるようにするために薬物は一般に甘い味の塊りまたは“キャンディ”マトリックスのようなものに混入される。

通常の医薬用キャンディ生成物の製造においては、治療薬を溶解キャンディ塊へ加える。次いで得られた混合物を十分に混合して溶解キャンディ塊内の薬物の適切な分布を確実にする。溶解混合物を次いで所望の大きさおよび形状の金型キャビティへ注入し固体塊へ固化させる。

薬物の有効用途のために、最終キャンディマトリックスは均一に分散した薬物を含有する均一なレベルを確保する。これに代わって、幾つかの用途のために、公知の調節された範囲内で強度を定めることが、薬物投与の速度を定めるために望ましい。均一なまたはそうでなければ注意深く調節された方法で固形薬物をブレンドする試みは困難に遭遇する。多くの薬物は、硬いキャンディ菓子の成分1種以上に不溶か、またはわずかに一部が溶けるだけである。したがって、得られた生成物は薬物の均一なまたは調節された分布に欠けることがしばしば見出される。

さらに、キャンディ塊を溶解および形成するのに必要な高温では医薬品のかなりの分解が起こることがしばしば見出される。分解の程度は変化するかもしれないが、医薬品の取扱および加工において一般に高温は望ましくない。すなわち、従来の技術のキャンディマトリックスの形成方法はそれ自体分解するかおよび/または治療薬を不活化する。

さらに、多くの現在入手される医薬用キャンディ錠剤ドロップは口に入れたとき砕けやすくなる傾向にある。その結果として、薬物の粘膜組織への均一な放出が起こらない。むしろ、砕けたドロップは大部分が噛みくだかれ、飲み込まれそして上述したように胃および腸を介して薬物が血流へ入る。すなわち、キャンディドロップに粘膜組織を介して薬物を投与するのに使用するには非常に明確な限界を有することが明らかである。その結果として、ドロップは強力な運動性の薬物たとえば中枢神経系、呼吸器系、冠血管系、腎血管系または他の同様な身体

系に影響を与える薬物を投与するのに使用されてこなかった。

特定薬物の口粘膜組織を介した投与が従来の望みを示す一方、所望の形態の医薬品の製造およびその医薬品の投与についての十分に満足できる方法の発展ははっきりしない。分解が予想される点まで生成物を加熱することなくほとんどの薬物と一緒に使用するのに満足できるキャンディ生成物を開発することはこれまでできなかった。

また、口内のpH状態が粘膜投与経路による特定の親脂性および非親脂性薬物の投与に影響を及ぼす傾向にあるということも注意すべきである。当該技術において粘膜組織を介した薬物の投与は一般に薬物が非イオン化形である場合最も良いということが見出されている。pHにおける変化は結局その時点で非イオン化されている薬物の割合に影響を与える。結果として、口内のpH状態は、粘膜組織を横切って移動することに對し大部分は利用することのできないイオン化形で薬物を存在させるという点で咽内または舌下投与された特定薬物の有効性を制限する。

他の医薬品はほとんど非親脂性で自然には粘膜組織を通過しない。多くの重要な薬物、たとえば非常に大きな分子量と電氣的に帯電した官能基を有するタンパク質およびペプチド薬物は自然には粘膜組織を通過しない。たとえば、インシュリンは消化系により不活化されることなく経口投与することができないため膵臓内、筋肉内または皮下投与されなければならない薬物である。さらに、インシュリンは容易に粘膜組織を通過しない。それゆえ自然には粘膜組織を通過せずそして経口投与に適さない薬物の非侵襲的粘膜投与を許す適当な装置および方法を提供することが薬物投与の技術において著しい前進となる。

どの患者においても正確な効果を得るために医薬品の正確な投与量を伝達する装置および方法を提供することは、医薬品投与の技術において別の重要な進歩であろう。当該技術で関連する前進は、過剰投与、過少投与の欠点および代謝または消化系の直ちの不活化の欠点を避け、しかも患者への針による注射を含まないような装置および方法を提供することである。

また、医薬品が分解温度を受けないように医薬品を投与するための装置および方法を提供することが当該技術において重要な進歩である。

このような装置および製造方法をここに記載しそしてクレームする。

基部の開口部に相当する1つまたは複数の開口部を有する調節膜をハウジング基部に調整して位置させるのが好ましい。調節膜は、ハウジング基部に相対的に調節膜をスライドさせることにより粘膜と接触する医薬品基剤表面積を調節できるようにハウジング基部と相対的に調節膜を動かす手段を備えている。

医薬品チャンパーへの開口部の大きさを調節するための他の手段も可能である。たとえば、医薬品チャンパー基部は取外し可能なカバーを有する複数の開口部を有した構成とする。カバーを取外して所望の数の開口部を露出して予め決めた医薬品基剤の表面積を露出させる。

ハウジングに含まれる医薬品基剤は所望の医薬品を含み、ある場合には粘膜を横断する医薬品透過性を向上するための透過強化剤を含む。ほとんどの場合、医薬品は基剤中に溶解するのが好ましい。

本発明の範囲内の別の好ましい実施態様において、医薬品は好ましくはハウジング内に乾燥した粉末化形で含まれる。使用直前に多量の溶媒を入れるための導入手段を設け、医薬品を溶媒に溶かしこれにより医薬品基剤を形成するようにする。薬物を溶媒と分離することができるので不安定な薬物を本発明により投与することができる。

また粘膜ドーム装置上にハンドルまたは類似部材を組込むことも望ましい。ハンドルは、一旦所望の効果が達成された後患者の口から粘膜ドームを容易に取り除くことをできるようにする。これは口の粘膜組織を介して薬物を投与する現存の方法以上にかなりの前進である。

本発明はまた薬物の投与速度を直接コントロールする利点をも有する。これは多数の方法で実施される。第一に、薬物投与速度は薬物と粘膜組織間の接触表面積を調整することにより調節される。以下にさらに詳細に記載するように、粘膜ドーム内の薬物濃度はまた直接に投与速度に影響を与える。薬物投与速度は、粘膜を横切る薬物透過性を改変する異なる透過強化剤を選択することにより化学的に調節される。さらに、以下に詳細に検討するように、医薬品と粘膜の間の速度調節膜の使用は、投与速度を調節するだけでなく投与速度における個々の患者の差を排除する。

本発明範囲内の粘膜ドームから類似組織を介して投与される薬物は、これらの組

本発明の簡単な概要

本発明は、医薬品を粘膜組織へ直接接触させることによる医薬品の非侵襲的投与のための装置および方法に関する。本発明は十分量の薬物を投与して所望の効果を正しく生み出すような用量対効果方法で薬物を投与するのに有効である装置および方法に関する。本発明はまた、親脂性および非親脂性（帯電または非帯電）治療剤の両方ともを口の粘膜を介して粘膜投与できるようにし、これにより注射および経口投与の両方の問題を避ける装置および方法に関する。

本発明を使用すると、薬物は注射とほとんど同じ速さでそして経口投与経路を用いるより速く患者の血流へ導入され、一方で両方の方法の否定的見地を避ける。

本発明は、口内の粘膜組織に直接置かれるように適合させた調節可能な“ドーム”装置内に医薬品基剤を収容することによりこれらの利点を達成するものである。“粘膜ドーム”は、用量対効果方法すなわち正確な所望の効果が達成されるまで医薬品を投与するために使用される。粘膜ドームは次いで患者の口から外されるかまたは薬物投与速度が調節される。

様々な粘膜ドームの構成が本発明の範囲内で可能である。一般に粘膜ドームは、その中に医薬品チャンパーを限定するハウジングを含む。医薬品チャンパーは医薬品基剤を含む。チャンパーは医薬品チャンパーへの少なくとも1つの開口部を限定する基部を有する。ハウジングは多くの異なる形状をとり得る；しかしながら、ハウジングは多量の医薬品基剤を保持するためのチャンパーを限定しそして医薬品基剤を粘膜に對し直接配置するように開口部を備えているべきである。

装置は好ましくは、医薬品チャンパーの開口部が粘膜に調整して位置するように口内で粘膜に對しハウジングを一時的に位置させるための手段を含む。装置を正しく位置させると、医薬品チャンパー内の医薬品は好ましくは粘膜と直接接触することができる。

ハウジングはまた医薬品チャンパーへの開口部の大きさを調節するための手段を有する。この方法では医薬品チャンパー開口部の面積、したがって粘膜と接触する医薬品基剤の面積が調節される。たとえば、ハウジングの構成に応じて、ハウジングの基部に複数の穴、貫通孔、スリット、既形部、または他の類似の開口部を設ける。ハウジング基部と同じような大きさや形状を有しそしてハウジング

膜のために傷く静脈を介して患者の血流へ迅速に入る。観察可能なまたはモニター可能な効果を生ずる薬物（たとえば、中枢神経、冠血管または腎血管系に作用する薬物）に対する患者の反応の適当なモニターは、薬物が適当な反応を引き出す場合に示されるであろう。次いで粘膜ドームを除くか、または薬物投与速度を減らして所望の効果を維持する。

これまで存在してきた患者への過剰投与の危険性が本発明の使用を介してほとんど最小限にされることが明らかであろう。薬物が身体により吸収されるべき速度は上述したように投与速度を改変することにより改変される。

本発明によれば、薬物投与は一度にすべてというよりむしろ一定の期間にわたって与えられ、そして投与速度は必要ことが明らかの場合に調節される。一旦十分な薬物反応が達成すると、患者は患者の口から粘膜ドームを簡単に取外すことができる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明範囲内の一実施態様の一部断面分解組立て透視図である。

第2図は、医薬品チャンパー基部を示す第1図に例示した実施態様の透視図である。

第3図は、第2図に例示した実施態様の3-3線に沿った横断面図である。

第4図は、本発明範囲内の別の実施態様の透視図である。

第5図は、医薬品チャンパー基部を示す第4図に例示された実施態様の透視図である。

第6図は、第4図に示された実施態様の6-6線に沿った横断面図である。

第7図は、医薬品チャンパー基部を示す本発明範囲内のさらに別の実施態様の透視図である。

第8図は、第7図に例示された実施態様の別の透視図である。

第9図は、第8図に例示された実施態様の9-9線に沿った横断面図である。

第10図は、第8図に例示された実施態様の10-10線に沿った横断面図である。

第11図は、医薬品チャンパーを利用するための貫通した隔壁を示す本発明範囲内の別の実施態様を示す透視図である。

第12図は、第11図に示す実施態様の12-12線に沿った横断面図である。

第13図は、本発明範囲内のさらに別の実施態様を示す透視図である。
 第14図は、第13図に示す実施態様の14-14線に沿った横断面図である。
 第15図は患者の口内の粘膜に対し位置する本発明範囲内のさらに別の実施態様を示す透視図である。
 第16図は第15図に例示する実施態様の16-16線に沿った横断面図である。
 第17図は実施例1の結果を示すインシュリンの頬縁由伝達のための時間対血糖値 (mg/dl) およびのグラフである。
 第18図は実施例17の結果を示す時間対血糖 (mg/dl) および血液インシュリン濃度 ($\mu\text{U}/\text{ml}$) のグラフである。
 第19図は実施例18の結果を示す異なる接触面積を有する2つの拡散セルについての時間対血糖値 (mg/dl) のグラフである。
 第20図は実施例19の結果を示すインプロテノールの頬縁由伝達のための時間対血糖のグラフである。

好ましい実施態様の詳細な記載

1. 一般の検討

本発明は、用量対効果法で医薬品を非侵襲的経粘膜伝達するための装置および方法に関する。簡単に述べると、本発明の装置は、多量の治療薬を含むことができ、そして口の粘膜組織へ接合しうるハウジングに関する。粘膜組織と接触する薬物表面積が調節されうる。経粘膜薬物伝達は薬物/粘膜の臨界面積に比例し、接触面積を調節すると薬物投与速度が調節される。

伝達のこの特定の装置は、経口または注射のいずれかにより薬物を伝達する際に遭遇する幾つかの限界を克服する。本発明の第一の利点の1つは、“用量-対-効果”法で患者へ薬物を導入することができることである。薬物は、正しい所望の効果が得られるまで患者へ投与される；これは予め決められた量の薬物を患者へ導入する従来技術の方法と区別される。一旦所望の効果が得られると患者または医療専門家は簡単に患者の口から粘膜ドームを外すかまたは薬物/粘膜の臨界面積を減らす。

薬物と粘膜組織間の接触表面積が薬物投与速度に影響を与えるばかりでなく、粘膜ドーム内の薬物の濃度もまた投与速度に直接影響する。薬物投与速度はまた

の効果が引出されると、上述したようにハンドルを用いて粘膜ドームを取り出す。さらに、ハンドルは薬物/粘膜臨界面積を調節することを促進する。

ハンドルを粘膜ドーム上へ配設することはまた検査のための医薬品の一時的取外しまたは必要な場合効果の減少を促進する。薬物の経口投与または舌下投与とも異なって、本発明組織はいかなる特定の時間でも生じた効果を評価するために容易に取外すことができる。ビルまたはドロップを使用する場合、効果を評価するために中間段階で患者の口から除くことは、不可能ではないかもしれないが一般に実用的ではない。

本発明範囲内の粘膜ドーム装置は患者の唾液から医薬品を保護するので、医薬品は一般に患者の唾液を含まない。それゆえ、医薬品は患者の口の味覚乳頭には属さない。その結果、苦味薬物が患者に気付かれない。

さらに、医薬品が患者の唾液からいくらか保護されるので、唾液の希釈および抗凝化作用が医薬品投与速度に著しく影響を与えることはない。重要なことに、医薬品は薬物吸収を最大にするであろうpHに医薬品チャンパー内にて緩衝化される。

本発明の別の重要な特徴は粘膜ドームの医薬品基料内の透過強化剤の混入である。透過強化剤は非親脂性および親脂性薬物に対する粘膜透過性を向上するように選択される。透過強化剤の使用は以下により詳細に検討されるであろう。すなわち、本発明範囲内の装置および方法は、自然には口の粘膜を透過しない親脂性および非親脂性薬物の両方とも使用できるようにする。

上述の装置に加えて、適当な治療薬または医薬品が医薬品基料へ混入される。これらには、中枢神経系、冠血管系、腎血管系、身体代謝または他の身体系に作用する薬剤が含まれる。中枢神経系作用薬物（たとえば鎮痛、不安解消、鎮痛、記憶喪失、および麻酔）、冠血管作用薬物（たとえば降圧剤および抗狭心症薬）、腎血管作用薬物および多数の他の治療薬からの直接の全身効果もまた本発明を使用することにより得られる。

2. 本発明の装置

様々な粘膜ドームの構成が本発明の範囲内で可能である。一般に、本発明範囲内の粘膜ドームは多量の医薬品基料を含むハウジングを有する。ハウジングは多

化学的に調節されうる。たとえば、薬物投与速度は、薬物とともに粘膜を横切って薬物の透過性を高める透過強化剤を混入することにより増加する。さらに、医薬品と粘膜間の速度調節剤の使用は投与速度を調節するだけでなく、投与速度における個々の患者の変動を排除する。

本発明範囲内の重要な特徴は、速度制限剤を用いることによる薬物投与速度の調節の可能性である。医薬品が粘膜を通過して患者の血流へ拡散する全体的速度は、医薬品が患者の血流へ入るために通過しなければならない膜または媒体の個々の医薬品の透過性による。全体的医薬品投与速度は全ての拡散成分の正味抵抗により決定され、この正味抵抗は最も低い医薬品透過性を有する1つの拡散成分により支配される。すなわち、正しいそして再現性のある低透過性を有する速度制限剤を使用する場合、全体的医薬品投与速度は速度制限剤により支配されるであろう。それゆえ、全体的医薬品投与速度は、人と人、時間と時間さらには位置と位置でも粘膜透過性が異なるにもかかわらず、比較的一定に維持される。

たとえば、その時間にわたって投与されうる医薬品の合計量は、医薬品が溶液に含まれていない場合よりも医薬品がヒドロゲルへ混入されている場合の方が低いということが現在信じられている。これはヒドロゲルからの医薬品透過が粘膜を横断する医薬品の通過と比べたとき速度制限段階であることを示している。それゆえ、ヒドロゲルの使用は、実質的に粘膜透過性における個々の変動によるほとんど均一の医薬品透過速度をもたらす。

ヒドロキシプロピルセルロースおよび他の当該技術で公知のセルロース誘導体を含むセルロース、カルボボール、ゼラチンおよびヒドロゲルを作る他の公知物質が、本発明範囲内の医薬品基料の一部として使用され速度制限機能を提供する。他の医薬品基料、たとえばクリーム、乳剤、懸濁液、および他の固形および半固形基料もまたヒドロゲルに加えて速度制限機能を提供する。しかしながら、医薬品は非水性基料には可溶性でないかもしれない。医薬品で飽和したスポンジ様装置もまた適当な速度制限機能を提供するであろう。

本発明によれば、場合により、取外し可能なもしくは不可能なハンドルまたは他の適当な器具を粘膜ドームのハウジングへ取付けてもよい。

粘膜ドームをハンドルへ取付けると正しい用量の投与が促進される。一旦特定

の異なる形状をとりうる；しかしながら、ハウジングは多量の医薬品基料を保持するための医薬品チャンパーを限定すべきである。医薬品チャンパーは医薬品チャンパーへの開口部を限定する基部を含む。医薬品チャンパー基部は患者の口内に粘膜に隣接して位置するのが好ましい。接着材料を装置へ施して医薬品基料が直接口内粘膜に対して位置するようにしてもよい。

ハウジングはまた粘膜と接触する医薬品チャンパー開口部の表面積を調節するための手段を含む。たとえば、ハウジングおよび医薬品チャンパーの構成にしたがって、医薬品チャンパー基部は複数の穴、穿孔、スリット、彫形または他の同様に医薬品チャンパー開口部を形成するために組合せた開口部を含む。医薬品チャンパー基部と同様の大きさおよび形状を有しそして医薬品チャンパー開口部に相当する開口部を有する調節膜は、好ましくは医薬品チャンパー基部に隣接して位置する。

調節膜と医薬品チャンパー基部を相互に相対的に動かしてこのような移動により医薬品チャンパーと粘膜の間の臨界面積を0から最大面積まで変化させる手段を備えるのが好ましい。これに代わって、粘膜と接触する医薬品基料表面積を、医薬品チャンパー開口部上のカバーを外すことにより調節してもよい。

図は本発明範囲内の装置のいくつかの可能性ある実施態様の例示である。ここで図面を参照するが、図中の同じ部分は同じ数字で示される。第1図〜第3図において、たとえば粘膜ドーム10は医薬品チャンパー14を限定するハウジング12を含む。医薬品チャンパーは円形医薬品チャンパー基部16を有し、これが医薬品チャンパー開口部18を限定する。多量の医薬品基料20が医薬品チャンパー内に位置する。

円形状の調節膜22は医薬品チャンパー基部18と同じ大きさを有し、調節膜の1つの半円形に複数の開口部24を限定する。調節膜22は医薬品チャンパー基部に隣接して位置するのが好ましい。調節膜に位置する接着材料26は、粘膜ドームが患者の口内の粘膜に隣接して位置するように提供される。ハウジング12に相対的な調節膜22の回転は粘膜と接触する医薬品チャンパー開口部18の有効面積を増加するかまたは減少する。この実施態様は所望のように開閉する穿孔を有するまたはコショウ型出し器と同じように機能する。

第4図〜第6図は粘膜と接触する医薬品基剤の表面積を調節しうる別の可能性のある粘膜ドームの実施態様を示す。粘膜ドームは医薬品チャンパー14を限定する円形ハウジング12を含む。医薬品チャンパーは円形医薬品チャンパー基部16を有し、これは医薬品チャンパー開口部28を限定する。開口部28は、一端が大きな開口部でこれが次第にテーパ状となって小さな開口部を先端に有する一般に“C”形状である。多量の医薬品基剤20が医薬品チャンパー内に位置する。

円盤形状の調節膜22は医薬品チャンパー基部16と同じ大きさでそして調節膜上に開口部30を限定する。調節膜22は医薬品チャンパー基部に隣接して位置するのが好ましい。調節膜上に位置する接着材料26は、粘膜ドームが患者の口内で粘膜に隣接して位置するように準備される。

ハウジング12はまた鍵36を入れるために形成された鍵穴34を限定する。鍵穴34内での鍵36の回転により調節膜22がハウジング12に対して相対的に回転する。この作動は粘膜と接触する医薬品チャンパー開口部28の有効面積を0から与えられた最大面積の範囲内の面積へ調節する。

第7図〜第10図はさらに別の粘膜と接触する医薬品基剤の表面積を調節しうる実施態様である。これは多量の医薬品基剤を保持することのできる医薬品チャンパーを限定するハウジング38を準備することにより行なわれる。医薬品チャンパーは複数個の開口部40を有し、これは最初に被覆材42で被覆されている。被覆材42を外し、粘膜と接触しうる開口部40の表面積を面積0から開口部40により与えられた最大面積まで調節する。

第7図〜第10図に示された実施態様はまた医薬品チャンパーへの出入口44を含む。また46はスライドして出入口44を開閉する。こんなようにして、医薬品基剤を粘膜ドーム装置へ加えるかまたは除く。出入口44はまた不安定な医薬品または乾燥した粉末化医薬品を医薬品チャンパーに貯蔵することを可能にし、接着は薬剤上許容されうる組体または適当な溶媒と組合わせてから使用する。

第11図および第12図はさらに別の医薬品チャンパー利用手段を示す。実施態様は通常の注射針により穿刺されうる透過可能な隔壁48を有し装置から医薬品基剤を抜き取りまたは加える。第11図および第12図に示される実施態様もまた不安定な医薬品または乾燥した粉末化した医薬品を装置内に貯蔵することができ、接着は

薬剤上許容されうる組体と組合せて使用される。

第13図および第14図は、粘膜と接触する医薬品基剤の表面積を調節しうるさらに別の可能性ある実施態様を示す。全体的装置は上述した第1図〜第3図に示したものと同じであるが、ただし医薬品チャンパー基部16は円形医薬品チャンパー基部の周囲に複数個のバイパス形状部50を有する。医薬品チャンパー基部と同じ大きさでそして円形調節膜の周囲に同様な形状と同隔で基部52を有する円盤形状の調節膜22が医薬品チャンパー基部に隣接して位置するのが好ましい。チャンパー基部に対し調節膜を相対的に回転させることにより患者の粘膜に接する基部50を開閉する。

粘膜と接する医薬品基剤の表面積を調節することのできる本発明範囲内の多くの別の可能性ある実施態様があり、ここに特定の例示されていないことは明らかであろう。しかしながら、この構成が粘膜と接触する医薬品基剤の表面積を調節することは重要である。

ハウジングは非毒性で、化学的に安定で、使用する医薬品、医薬品基剤または透過強化剤と反応せず、そして安価である材料から構成されるのが好ましい。可能性のある構成材料は次のようである：ポリエチレン、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリカーボネート、ビニルポリマーおよび他の当該技術で公知の同様な材料。

ハウジングはまた、ハウジングを粘膜に対する位置に維持するために接着剤を受けるためのハウジングのほぼ周辺部にフランジを位置させてもよい。ハウジングはまた、ハウジングが粘膜に対し位置している間医薬品基剤を導入したり取り除いたりする際通過する出入口を有していてもよい。

第15図および第16図に示すように、ハンドル54または同様な用具を場合によりハウジングへ取り付け付けて装置の着脱を容易にしてもよい。ハンドルは、使用者による着脱の調節ができそしてハウジングを口内粘膜と接触させるようにするため特に好ましい。ハンドルはまた粘膜と接触する医薬品基剤の表面積を調整するためにも使用される。

ハウジングに含まれる医薬品基剤は、所望の医薬品として場合によっては粘膜を横切る医薬品透過性を向上するための透過強化剤とを含む。ほとんどの場合、

医薬品は基剤に可溶性であるのが好ましい。本発明範囲内の代表的医薬品基剤は、水溶液、ヒドロゲル、液状脂肪、油、ワックス、クリーム、懸濁剤、スポンジ材料およびガスまたは揮発性液体である。医薬品基剤は粘膜に対し非毒性で化学的および物理的に安定で（たとえば、分解せずそして医薬品または透過強化剤と反応しない）あることが重要である。

それゆえ、本発明は適当な薬物投与装置の構成において非常に大きな適応性をもたらす。いずれの粘膜ドームに含まれる薬物の量は広い範囲で変化するが、でも、液状および固体薬物配合物のいずれも本発明で使用される。さらに、場合により粘膜ドームへ取り付けられた適当なハンドルが広い範囲の適応性をもたらす。

3. 粘膜透過強化剤

上述したように、多くの薬物が非イオン化およびイオン化形の両方で得度存在する。一般には脂溶性または親脂性薬物のみがただちに粘膜を横切って拡散する。しかしながら、粘膜を透過強化剤で処理した場合には非親脂性薬物も粘膜を横切って拡散することが見出された。また、特定の透過強化剤が親脂性および非親脂性薬物の透過性を著しく強化するということも見出された。

代表的透過強化剤は、たとえばナトリウムコレート、ナトリウムグリココレート、ナトリウムグリコデオキシコレート、タウロデオキシコレート、ナトリウムデオキシコレート、ナトリウム リソコレート、セノコレート、セノデオキシコレート、ウルソコレート、ウルソ デオキシコレート、ハイデオキシコレート、デヒドロコレート、グリコセノコレート、タウロセノコレート、およびタウロセノデオキシコレートのような胆汁酸塩である。他の透過強化剤、たとえばナトリウム ドデシル スルフェート（“SDS”）、ジメチル スルホキシド（“DMSO”）、ナトリウムラウリルスルフェート、飽和および不飽和脂肪酸の塩および他の誘導体、界面活性剤、胆汁酸塩類似物、胆汁酸塩の誘導体または米国特許第4,746,508号に記載されたような合成透過強化剤もまた使用されうる。

どの強化剤が与えられた薬物に対し最も良く働くかということを知るのはほとんど不可能である。個々の薬物各々に対し、実験のみがどの強化剤が最も適するかを ことができる。しかしながら、一般には、胆汁酸塩が親水性薬物に対する良好な強化剤であり長鎖脂肪酸、その塩、誘導体および類似物質が親脂性

薬物に対し一層適するということが信じられている。DMSO、SDS および中鎖脂肪酸（C-8〜約C-14）その塩、誘導体、および類似物質が親水性および親脂性薬物の両方に対して働くであろう。

幾つかの強化剤の有効性は透過すべき化学物質によって変化するであろう。1つの特定強化剤が1つの薬物に非常に有効に働くが他の薬物には何らの効果も有しない。たとえば、オレイン酸はエストラジオール、非常に親脂性薬物の経皮透過を非常に向上させるが、しかしオレイン酸は非常に親水性の薬物であるグルコースの経粘膜透過には何らの効果も有さない。与えられた強化剤が与えられた薬物の透過性を強化するかどうかを推測することは可能であるとはいえ、強化剤の実際の有効性は実験的に立証されるべきである。

医薬品基剤内の透過強化剤濃度は、強化剤の効力に応じて変化する。強化剤濃度を測定するための別の特徴は薬物の効力である。強化剤濃度の上限は粘膜に対する毒性作用または刺激限度により決められる。医薬品基剤における強化剤の溶解性もまた強化剤濃度を制限する。

以下は代表的強化剤および各強化剤の典型的濃度範囲のリストである。

強化剤	濃度可能な濃度	好ましい範囲
ナトリウムコレート	0.02% - 50%	0.1% - 16%
ナトリウムドデシルスルフェート	0.02% - 50%	0.1% - 2%
ナトリウムデオキシコレート	0.02% - 50%	0.1% - 16%
タウロデオキシコレート	0.02% - 溶解性	0.1% - 16%
ナトリウムグリココレート	0.02% - 溶解性	0.1% - 16%
ナトリウムタウロコレート	0.02% - 溶解性	0.1% - 16%
DMSO	0.02% - 溶解性	5% - 50%

4. 適当な治療薬剤

本発明に関し有効に操作するために、粘膜ドーム内に保持される治療薬剤は単独または適当な透過強化剤と組合せてのいずれかにより粘膜を透過しうる。

本発明は中枢神経系に影響する様々な薬物に適用することができる。たとえば、本発明はモルヒネ様作用薬（たとえばフェンタニール、アルフェンタニール、スルフェンタニール、ロフェンタニールおよびカルフェンタニール）、モルヒネ様

特表平5-500176 (7)

結核菌 (たとえばナロキシオンおよびナルブフェン)、ブチエロフェノン (たとえばドロベリドールおよびハロベリドール) ; ペンゾジアゼピン (たとえばバリウム、ミダゾラム、トリアゾラム、オキサゾラムおよびロラゼラム) ; GABA刺激剤 (たとえばエトミデート) ; バルビツレート (たとえばチオペンタール、メソヘキシタール、チアマゾール、ベントバルビタールおよびヘキシバルビタール) ; ジーイソアロピルフェノール類 (たとえばジブリン) ; および他の中枢神経系作動薬たとえばレボドーパの投与において容易に利用されうる。他の薬物もまた本発明の範囲で単独または組合せて利用されることが明らかであろう。

第1表に、本発明の粘膜ドームへ組入れるのに適するCNS作用薬の幾つかならびにこれら薬物の特性の幾つかを挙げる。

第1表		
一般薬物	薬物クラス	投与量範囲
メソヘキシタール	バルビツレート	10-500mg
ベントバルビタール	バルビツレート	50-200mg
チアマゾール	バルビツレート	10-500mg
チオペンタール	バルビツレート	50-200mg
フェンタニール	モルヒネ様作動薬	0.05-5mg
アルフェンタニール	モルヒネ様作動薬	0.5-50mg
スルフェンタニール	モルヒネ様作動薬	5-500mg
ロフェンタニール	モルヒネ様作動薬	0.1-100mg
カルフェンタニール	モルヒネ様作動薬	0.2-100mg
ナロキシオン	モルヒネ様拮抗薬	0.05-5mg
ナルブフェン	モルヒネ様拮抗薬	1-50mg
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン	1-40mg
ロラゼパム	ベンゾジアゼピン	1-4mg
ミダゾラム	ベンゾジアゼピン	0.5-25mg
オキサゼパン	ベンゾジアゼピン	5-40mg
トリアゾラム	ベンゾジアゼピン	250-1000mg
フロベリドール	ブチエロフェノン	1-10mg

このような薬物の例を第3表に示す。

第3表		
一般薬物	薬物クラス	投与量範囲
ベンズキナミド	鎮吐薬	25-100mg
メクリジン	鎮吐薬	25-100mg
メトクロプラミド	鎮吐薬	5-20mg
プロクロラペラジン	鎮吐薬	5-25mg
トリメトベンズアミド	鎮吐薬	100-2500mg
クロトリマゾール	抗真菌剤	10-20mg
ナイスタチン	抗真菌剤	100,000-500,000単位
カルビドーバ	抗パーキンソン薬	レボドーパとともに 10-50mg
レボドーバ	抗パーキンソン薬	100-750mg
スクラルフェート	抗分泌薬	1-2g
アルブテロール	気管支拡張剤	0.8-1.6mg
アミノフィリン	気管支拡張剤	100-500mg
ベクロメタゾン	気管支拡張剤	20-50mg
ジフィリン	気管支拡張剤	100-400mg
エビネフィリン	気管支拡張剤	200-500mg
フルニソリド	気管支拡張剤	25-50mg
イソエタリン	気管支拡張剤	170-680mg
イソプロテレンール HCl	気管支拡張剤	60-250mg
メタプロテレンール	気管支拡張剤	0.65-10mg
オキシトリフィリン	気管支拡張剤	50-400mg
テルブタリン	気管支拡張剤	2.5-10mg
チオフィリン	気管支拡張剤	50-400mg
エルゴタミン	抗片頭痛薬	2-4mg
メチセルギド	抗片頭痛薬	2-4mg

パロベリドール	ブチエロフェノン	0.5-10mg
プロバニジド	オメガノール	1-10mg
エトミデート	CABA刺激剤	5-60mg
プロボフェール	置換フェノール	3-50mg
ケタミン	フェンサイクリジン	5-300mg
ジブリン	置換フェノール	5-20mg

冠血管系および腎血管系における作用を有する薬物もまた本発明の粘膜ドームを用いて投与される。このような薬物の幾つかの例を第2表に示す。

第2表		
一般薬物	薬物クラス	投与量範囲
ブレチリウム	抗不整脈薬	50-500mg
カプトプリル	ACE 阻害剤	25-75mg
クロニジン	抗高血圧薬	0.1-0.5mg
ドパミン	腎血管	0.5-5mg
エナプリル	ACE 阻害剤	5-15mg
エスモロール	降圧剤/アンギーナ	100-250mg
フロセミド	利尿薬	20-100mg
イソソルバイド	アンギーナ	2.5-40mg
ラベタロール	抗高血圧薬	100-400mg
リドカイン	抗不整脈	50-250mg
メトラゾン	利尿薬	5-50mg
メトプロロール	抗高血圧薬	25-100mg
ナドロール	抗高血圧薬	40-160mg
ニフェジピン	抗高血圧薬	
	アンギーナ/血管拡張剤	10-40mg
ニトログリセリン	抗高血圧薬/アンギーナ	0.4-1.00mg
ニトロアルシド	降圧薬	10-50mg
アロプラノロール	抗高血圧薬/アンギーナ	0.1-50mg

前記に加えて、本発明粘膜ドームを用いて投与されうる他の多くの薬物がある。

アロプラノロール	抗片頭痛薬	80-160mg
スロクチジル	抗片頭痛薬	200-300mg
エルゴノビン	分娩促進剤	0.2-0.6mg
オキシトシン	分娩促進剤	5-20単位
デスマプレシン		
アセチート	抗利尿剤	10-50mg
リプレシン	抗利尿剤	7-14mg
パンプレシン	抗利尿剤	2.5-60単位
インシュリン	抗高血糖薬	1-100単位

上述の薬物に加えて、ある種の高分子量薬 (たとえば、 β -エンドルフィン、エンケファリン、ブラジキニン、アニオテニンシ、ゴナドトロピン ホルモン、アドレノコルチコトロピン ホルモン (ACTH)、カルシトニン、副甲状腺ホルモン および成長ホルモン)、多糖類 (たとえばヘパリン)、抗原、抗体および酵素も本発明範囲内の粘膜投与に適する。

本発明範囲内の粘膜ドームを用いて薬物投与する場合、使用する薬物の量はより伝統的な注射および経口投与技術において使用される量とは一般に異なる。薬物の脂溶性、その効力、透過強化剤の使用および薬物の最終用途に応じて、粘膜ドームにおける薬物の全濃度は注射において一般に使用されうる薬物の量より50倍多く含むが、しかし経口で投与される量より著しく少なく含む、そしてこれはまた筋肉内注射の場合に使用される量より少ない。例示の目的で、第1表、第2表および第3表に、一般的に使用されうる医薬品基剤中の薬物の現在予想される投与量範囲を示す。

概略すると、広い範囲の薬物が本発明範囲内で使用されることがわかる。同時に、幾つかの利点が与えられる。薬物の効果的伝達が促進され、一方で同時に重分解が避けられる。薬物はまた投与量-対-効果法で投与され、これにより作られる薬の効果が正確に調節される。

4. 本発明の実施例

本発明によってなされたまたはなされるであろう様々な実施態様を説明するために以下の実施例を示す。これらの実施例は例示のためだけに与えられたもので、

以下の実施例が本発明により調製される多くの型の本発明実施態様の抱括的なものまたは排他的なものではない。

実施例1

本例において、本発明の原則を用いて実験用犬の全身循環系へインシュリンを伝達した。実験用犬に麻酔のためにナトリウムペンタタール 500mgを静注した。静注溶液は乳酸化リンゲル溶液であった。犬に挿管し、機械的に 100%酸素を送り35mmHgのpCO₂を維持した。18ゲージのアングリオカス(Angiocath)を大脳前動脈へ入れた。約 100mmHgの平均動脈圧を維持するのに必要な濃度のハロタンで麻酔を維持した。乳酸化リンゲル液500mlを最初に与えて動物を安定化した。経口レトラクターを用いて頬粘膜へ接近した。インシュリン溶液は、インシュリン結晶(24.4単位/mg、シグマ ケミカル社(Sigma Chemical Co.))、セントルイス、ミズリー、カタログNo. I-5500) 60mgを含むガラス製バイアルビンへ生理食塩水3mlを注入することにより調製された。バイアルビンを約1分間手で握とうし、その後0.1N NaOH 溶液 0.3mlをバイアルビンへ注入した。次いでミキサーで約15分間バイアルビンを握とうした。インシュリン濃度は18mg/ml (450U/ml)であった。多量のナトリウム コレート(胆汁酸塩)を、ナトリウムコレート濃度8.8%になるまで十分にバイアルビンへ加えた。得られた溶液のpHをpHメーターで測定し、そして8.3~8.6の範囲であることを見出した。

シリコングリースの0.5mm~1.0mm厚層を拡散セルの基材上に塗り広げて粘着性を付与しそしてインシュリン溶液のものを防止した。拡散セルはこれを通過してインシュリン溶液を添加したり除去したりする開口頂部を有していた。セルの開口底部の面積は1.89cm²であった。平らな物体を犬の頬の下側に置いて平らな頬面を作った。拡散セルを15分間非常に注意して頬粘膜上に置いた。15分間の待時間によりシリコングリースが落ち着きそしてセルと頬粘膜間のいかなる空間をも満たすことになる。十分な待ち時間をとることに失敗するとセル漏れが生じる結果となる。

t = 0時に、インシュリン溶液2mlをセルの開口頂部を介してセルへビペットで加えた。プラスチックフィルムの一片をセルの頂部へ置きセル溶液中の溶液の蒸発を防止した。セルからの溶液の漏れは生じなかった。犬の血糖濃度が40mg/

dl未満に落ちた時点で拡散セルを外した。インシュリン溶液が接触する頬面を多量の水ですすいだ。

以下に示した適切な時点で動脈から血液サンプルを採取することにより血糖値レベルをモニターした。血液サンプル中の糖濃度を、グルコスティックス(Glucostatix)(Assa 2628c)およびグルコメーター(Glucometer)(5615型、アメス ディビジョン(Assa Division)、マイルズ ラボズ社(Miles Labs, Inc.))、エルグハート、インディアナ)により測定された。グルコメーターのユーザー用マニュアルに記載された標準的手法は以下のようであった。

血液サンプルを集める時点を決めるように決定した：インシュリン溶液の導入前に、数個(3~5)の血液サンプルを対照物として30~120分間の間に採取し通常の血糖レベルについての基準値とした。インシュリン溶液の導入直後に、血液サンプルを約20分間の間隔で採取し犬が低血糖症により害されていないことを確認する。拡散セルの除去に残り、血液サンプルを15~20分間の間隔で採取し血糖濃度の回復を観察した。

本実施例の実験結果を第17表にグラフとして示す。

実施例2-16

実施例2-16において、インシュリンを実施例1の手法にしたがって、ただし異なる透過強化剤(胆汁酸塩)を濃度を調整して使用して、実験用犬の全身循環系へ伝達した。また、ある場合には、拡散セル開口底部の表面積は0.7cm²であった。これらの実施例の実験の結果を第4表に示す。胆汁酸塩はシグマ ケミカル社(Sigma Chemical Co.)から入手するが、ただしナトリウム タウロコレートについてはこれはカルビオケムベリリング(Calbiochem - Behring)、ディビジョン オブ アメリカン ヘキスト コーポレーション(Division of American Hoechst Corp.)、ラジョーラ(LaJolla)、カリフォルニアから入手した。

用語"t(lag)"は、インシュリン溶液を頬膜と接触して置いた時点と血糖濃度における明らかな低下が観察された時との間として定義される。用語"t(60%)"は、インシュリン溶液が頬膜と接触する時と血糖濃度が平均対照レベルの60%未満に低下する時点の量として定義される。

第4表

投与	投与	胆汁酸塩	%	t(lag)	t(60%)	接触面積
実施例	No.			/分	/分	
2	426	タウロコレート	1.8	160	260	0.7cm ²
3	426	タウロコレート	4.6	120	165	0.7
4	426	デオキシレート	4.6	206	305	0.7
5	426	グリココレート	4.6	125	170	0.7
6	426	グリコデオキシコレート	4.6	効果なし	0.7	
7	426	コレート	4.6	162	232	0.7
8	426	タウロデオキシコレート	4.6	170	235	0.7
9	503	タウロコレート	1.8	109	-	0.7
10	503	タウロコレート	9.2	22	35	0.7
11	503	コレート	9.2	30	63	0.7
12	503	タウロデオキシコレート	9.2	45	91	0.7
13	513	タウロコレート	1.8	効果なし	0.7	
14	513	デオキシコレート	4.6	効果なし	0.7	
15	513	コレート	9.2	30	70	1.9
16	513	コレート	2.3	60	100	1.9

実施例17

実施例17において、インシュリンを実施例1の手法にしたがって実験用犬の全身循環系へ伝達したが、ただしインシュリン濃度は488U/mlであり、透過強化剤は3.0%ナトリウムコレートであり、そして拡散セルの開口底部の面積は2.40cm²であった。血糖試験に加えて、ラジオイムノアッセイ(RIA)試験も行ない血液インシュリンレベルにおける変化を測定した。RIA分析はユニバシティ オブ ユタ ホスピタル クリニック ラボラトリーズ(the University of Utah Hospital Clinic Laboratories)により行なわれた。実施例17の結果を第18図にグラフで示す。第18図には迅速な血液インシュリン増加と迅速な血糖低下の間の強い相関関係が示されている。

実施例18

実施例18において、頬縫合のインシュリン伝達速度における接触面積の効果について測定した。インシュリンを実施例1の手法にしたがって2匹の異なる実験用犬の全身循環系へ送ったが、ただし一匹目の犬においてはインシュリン濃度は488U/ml、透過強化剤は3.0%ナトリウムコレート、拡散セルの開口底部の面積は2.40cm²であり、二匹目の犬においてはインシュリン濃度は488U/ml、透過強化剤は4.6%ナトリウムコレート、拡散セルの開口底部の面積は0.7cm²であった。実施例18の結果を第19図にグラフで示す。第19図にはインシュリン溶液と頬組織の間の接触表面積が増加すると頬縫合のインシュリン伝達速度が非常に増加することが示されている。

実施例19

本実施例において、本発明の原理を用いてイソプロテレノールを実験用犬の全身循環系へ伝達した。実験用犬に実施例1にしたがって麻酔をかけた。pH4.9のイソプロテレノール50mg/mlを調製した。緩衝化型イオン水を麻酔をかけた犬の頬粘膜に接触させた0.7cm²拡散セルにおけるドナー阻体として使用した。

t = 0時に、イソプロテレノール溶液 0.5mlをセルの開口頂部を介してセルへビペットで入れた。一片のプラスチックフィルムをセルの頂部に置きセル溶液中の溶液の蒸発を防止した。セルからの溶液の漏れは生じなかった。犬の心拍を時間によってモニターした。

犬の心拍数における著しいそして迅速な増加が観察された。実施例19の結果を第20図に示す。実施例19から、透過強化剤を使用することなく医薬品を迅速にそして粘膜縫合で投与することができることがわかるであろう。さらに、イソプロテレノールpH 4.9で99.98%イオン化されているので、実施例19の結果は従来の非イオン化型だけが頬粘膜を介して通過するという通常の理論に對し挑戦するものである。

実施例20

イソプロテレノールを実施例19の手法にしたがって実験用犬の全身循環系へ送るが、ただしエタノールをドナー阻体として使用した。イソプロテレノール透過性は約40のファクターで増加することがわかった。

実施例21

本実施例の手法において、患者は患者の血糖値レベルを下げるためにインシュリン含有粘膜ドーム装置を与えられる。患者は初期血糖値レベル100mg/dlであった。3000/㎠濃度のインシュリン含有医薬品基剤を粘膜ドームの医薬品チャンパーに入れる。医薬品基剤はまた透過強化剤としてナトリウム タウロコレートを。ナトリウム タウロコレート透過強化剤は濃度20mg/㎠である。医薬品チャンパーは面積3㎠を有するように調節された開口部を有する。次いで粘膜ドームを患者の口内の粘膜に対し位置させ医薬品チャンパーに対する開口部を粘膜に隣接させる。

約20分間後、患者の血糖値レベルは100mg/dlまで落ちる。粘膜ドームを患者の口から取り外し捨てる。

実施例22

インシュリン含有粘膜ドームを実施例21の手法にしたがって患者へ与えたがただし患者の血糖値レベルが200mg/dlまで落ちた後であり、医薬品チャンパーへの開口部を面積0.5㎠に調節する。患者の血糖値レベルは150mg/dlで安定したままである。

実施例23-92

実施例23-92において、薬物含有粘膜ドームを患者へ与え全身効果または局所効果を作り出す。第5表に示す濃度の薬物を含む医薬品基剤を粘膜ドームの医薬品チャンパーに入れる。医薬品チャンパーは面積3㎠を有するように調節された開口部を有する。次いで粘膜ドームを、医薬品チャンパーへの開口部が粘膜に隣接するように患者の口内の粘膜に対して位置させる。

約10分～15分の期間後、所望の全身または局所効果が観察される。粘膜ドームを患者の口から外しそして捨てる。

第5表

実施例	一般薬物	薬物クラス	薬物濃度
23	メソヘキシター	バルビツレート	10 - 500mg
24	ベントバルビター	バルビツレート	50 - 200mg
25	チアミール	バルビツレート	10 - 500mg
26	チオフェンタル	バルビツレート	50 - 500mg

56	ニフェジピン	抗高血圧薬/アンギオン/血管拡張剤	10 - 40mg
57	ニトログリセリン	抗高血圧薬/アンギオン	0.4 - 1.0mg
58	ニトロプルシド	降圧剤	10 - 50mg
59	プロプラノロール	抗高血圧薬/アンギオン	0.1 - 50mg
60	ドパミン	腎血管薬	0.5 - 5mg
61	ベンズキナミド	鎮吐薬	25 - 100mg
62	メクリジン	鎮吐薬	25 - 100mg
63	メトクロプラミド	鎮吐薬	5 - 20mg
64	プロクロルペラジン	鎮吐薬	5 - 25mg
65	トリメトベンズアミド	鎮吐薬	100 - 2500mg
66	クロトリマゾール	抗真菌剤	10 - 20mg
67	ナイスチン	抗真菌剤	100,000 - 500,000units
68	カルビドopa	抗パーキンソン薬	with levodopa 10 - 50mg
69	レボドopa	抗パーキンソン薬	100 - 750mg
70	スクラルフェート	抗分泌薬	1 - 2grams
71	アルブテロール	気管支拡張剤	0.8 - 1.6mg
72	アミノフィリン	気管支拡張剤	100 - 500mg
73	ベクロメタゾン	気管支拡張剤	20 - 50mg
74	ジフィリン	気管支拡張剤	100 - 400mg
75	エビネフリン	気管支拡張剤	200 - 500mg
76	フルニソリド	気管支拡張剤	25 - 50mg
77	イソエタリン	気管支拡張剤	170 - 680mg
78	イソプロテレノール	気管支拡張剤	60 - 260mg
79	メタプロテレノール	気管支拡張剤	0.65 - 10mg
80	オキシトリフィリン	気管支拡張剤	50 - 400mg
81	ターブタリン	気管支拡張剤	2.5 - 10mg

27	フェンタニール	モルヒネ様作用薬	0.05 - 5mg
28	アルフエンタニール	モルヒネ様作用薬	0.5 - 50mg
29	スフェンタニール	モルヒネ様作用薬	5 - 500mg
30	ロフェンタニール	モルヒネ様作用薬	0.1 - 100mg
31	カルフェンタニール	モルヒネ様作用薬	0.2 - 100mg
32	ナロキソン	モルヒネ様作用薬	0.05 - 5mg
33	ナルブフェン	モルヒネ様作用薬	1 - 50mg
34	ジアゼパム	ベンゾジアゼピン	1 - 40mg
35	ロラゼパム	ベンゾジアゼピン	1 - 4mg
36	ミダゾラム	ベンゾジアゼピン	0.5 - 25mg
37	オキサゼパム	ベンゾジアゼピン	5 - 40mg
38	トリアゾラム	ベンゾジアゼピン	250 - 1000mg
39	ドロペリドール	ブテロフェノン	1 - 10mg
40	ハロペリドール	ブテロフェノン	0.5 - 10mg
41	プロパニジド	オイゲノール	1 - 10mg
42	エトシゲート	GABA刺激剤	5 - 60mg
43	プロボフェール	置換フェノール	3 - 50mg
44	ケタミン	フェンサイクリジン	5 - 300mg
45	ジアリバン	置換フェノール	5 - 20mg
46	プレチリウム	抗不整脈剤	50 - 500mg
47	カプトプリル	ACE阻害剤	25 - 75mg
48	クロニジン	抗高血圧薬	0.1 - 0.5mg
49	エナラプリル	ACE阻害剤	5 - 15mg
50	エスモロール	抗高血圧薬/アンギオン	100 - 250mg
51	インソルバインド	アンギオン	2.5 - 40mg
52	ラベタロール	抗高血圧薬	100 - 400mg
53	リドカイン	抗不整脈薬	50 - 250mg
54	メトプロロール	抗高血圧薬	25 - 100mg
55	ナドロール	抗高血圧薬	40 - 160mg

82	テオフィリン	気管支拡張剤	50 - 400mg
83	エルゴタミン	抗片頭痛薬	2 - 4mg
84	メチセリジド	抗片頭痛薬	2 - 4mg
85	プロプラノロール	抗片頭痛薬	80 - 160mg
86	スロクチジル	抗片頭痛薬	200 - 300mg
87	エルゴノビン	分娩促進剤	0.2 - 0.6mg
88	オキシトシン	分娩促進剤	5 - 20units
89	デスマプレシン酢酸塩	抗利尿剤	10 - 50mg
90	リブレスシン	抗利尿剤	7 - 14mg
91	バソプレシン	抗利尿剤	2.5 - 60units
92	インシュリン	抗高血糖剤	1 - 100units

5. まとめ

概略すると、本発明は所望の全身効果をただちに引き出すために医薬品を投与する装置および方法を提供することである。さらに詳しくは、本発明は投与される薬物の正確な効果を達成するために医薬品投与量の正確な調節を考慮に入れた装置および方法を提供することである。

また、本発明は、過剰投与、過少投与および代謝または消化系の迅速な不活性化の欠点を避け、しかも患者への針による注射を含まない患者への医薬品の非侵襲的投与のための装置および方法を提供することである。それゆえ、これまで侵襲的方法で投与されなければならなかった薬物が今では安全で迅速に非侵襲的に投与される。

本発明はその精神または本質の特性から離れることなく別の特定の形態で具体化される。記載した実施態様はすべての点で例としてただで限定したものでないことは考慮されるべきである。それゆえ、本発明の範囲は前述の記載よりむしろ添付の請求の範囲により示される。請求の範囲の等価の意味および範囲内に入るすべての変換はその範囲内に包含されるべきである。

請求の範囲は次のようである：

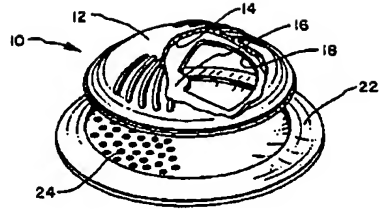


FIG. 1

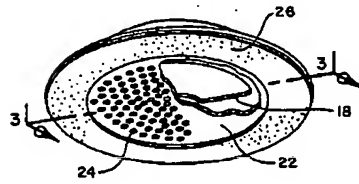


FIG. 2

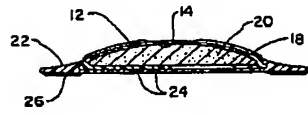


FIG. 3

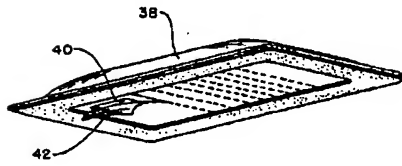


FIG. 7

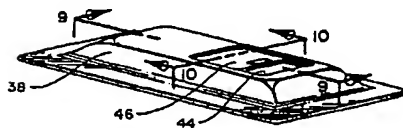


FIG. 8

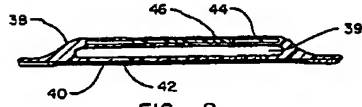


FIG. 9

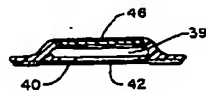


FIG. 10

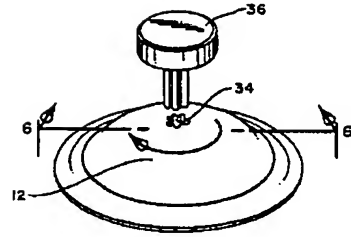


FIG. 4

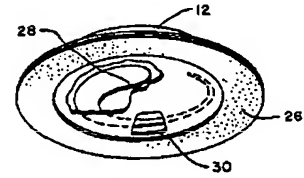


FIG. 5

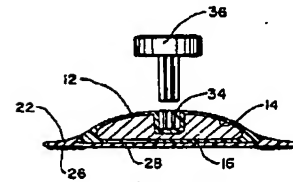


FIG. 6

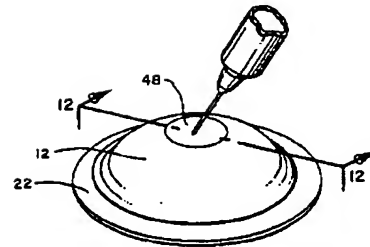


FIG. 11

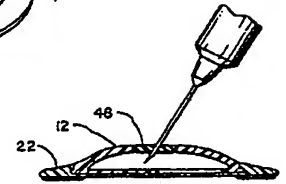


FIG. 12

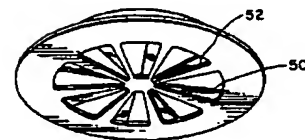


FIG. 13



FIG. 14

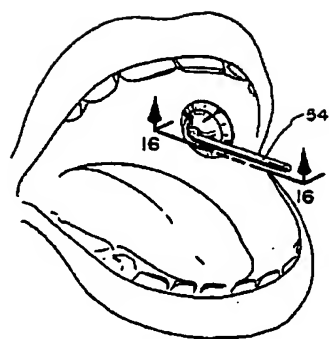


FIG. 15

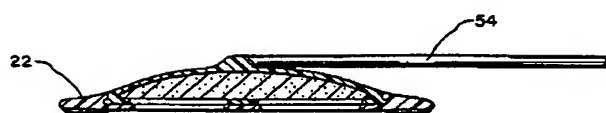


FIG. 16

インシュリンの経路伝達
8.8% ナトリウムコレート 面積=1.89cm²

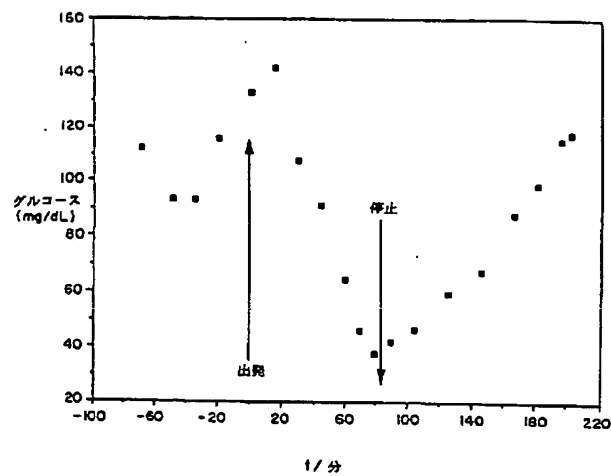


FIG. 17

インシュリンの経路伝達
面積=2.4cm² . 3.0% Na コレート

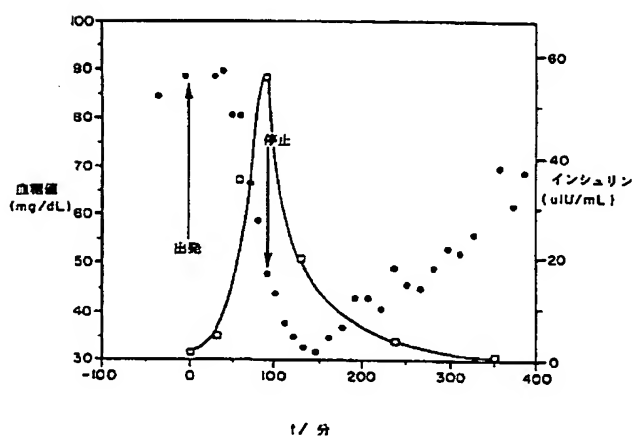


FIG. 18

インシュリンの経路伝達、接触面積の効果

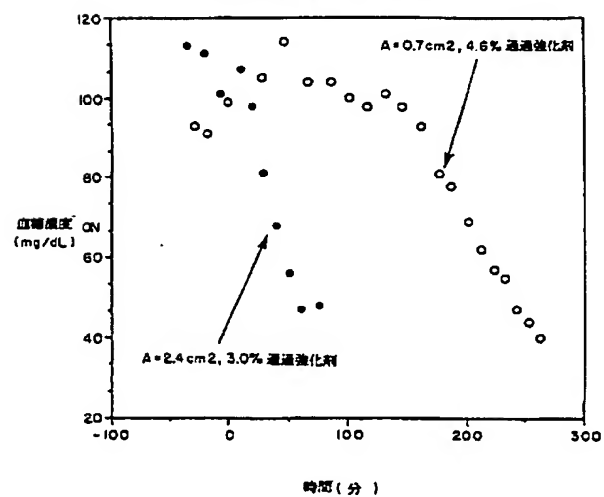


FIG. 19

平成 4 年 4 月 2 日

特許庁長官 深沢 旦 殿

イソプロテノールの製造方法

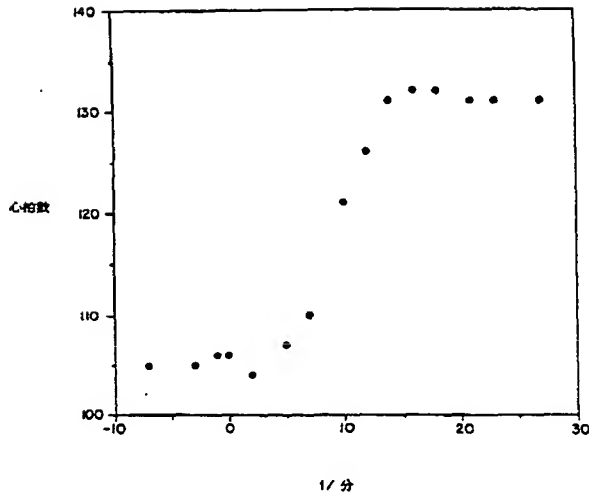


FIG. 20

1. 事件の表示
PCT/US90/04368
2. 発明の名称
粘着組織へ医薬品を投与するための装置
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住 所
名 称 ユニバーシティ・オブ・ユタ・リサーチ・
ファウンデーション
4. 代 理 人
住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206区
電 話 3270-6641~6
氏 名 (2770) 井堀士 満 漢 恭 三
5. 補正の対象
(1) 出願人の代表者名を記載した国内書面
(2) 委任状及び翻訳文
(3) タイプ印書により浄書した明細書及び請求の範囲の翻訳文
6. 補正の内容
別紙の通り(尚、上記(8)の書面の内容には変更なし)



国際調査報告

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification, PCT/US90/04368)		
IPC (5): A61M 37/00 U.S. CL. 424/434		
2. FIELD SEARCHED		
U.S. 424/422, 423, 434, 435		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Relevance to the Invention	Relevance to the Prior Art
A	US, A, 4,078,568 (ZYES) 14 MARCH 1978 See column 3, line 52 to column 4, line 22.	1-47
A	US, A, 4,292,299 (SUZUKI) 29 SEPTEMBER 1981 See column 2, lines 6-15.	1-47
A	US, A, 4,573,996 (KWIATK) 04 MARCH 1986 See column 2, lines 5-31	1-47
A	US, A, 4,551,599 (GALE) 07 OCTOBER 1986 See column 2, lines 9-13.	15-19
A	US, A, 4,849,224 (CHANG) 18 JULY 1989 See Fig. 1.	1-47
4. CERTIFICATION		
Date of the Search Report: 24 SEPTEMBER 1990		
Date of the Search Report: 28 DEC 1990		
T.R. Page TK Page		

APPARATUS FOR ADMINISTERING MEDICAMENTS TO MUCOSAL TISSUE

Patent Number: WO9103271

Publication date: 1991-03-21

Inventor(s): STANLEY THEODORE H (US)

Applicant(s): UNIV UTAH RES FOUND (US)

Requested
Patent: ☐ WO9103271Application
Number: WO1990US04368 19900803Priority Number
(s): US19890403743 19890905IPC
Classification: A61M37/00EC
Classification: A61K9/70EEquivalents: AU6353990, AU643233, CA2066425, DE69030095D, DE69030095T, ☐ EP0491778
(WO9103271), A4, B1, ES2097760T, JP2580076B2, JP5500176TCited
Documents: US4078568; US4292299; US4573996; US4651699; US4849224

Abstract

Apparatus and method for the dose-to-effect transmucosal administration of medicaments are disclosed. The invention relates to a disk-shaped control member (22) defining a plurality of openings (24) on one semicircle of the control member (22), positioned adjacent the medicament chamber base (14). An adhesive material (26) located on the control member (22) rotates relative to housing (12) to increase or decrease the effective area of medicament chamber opening (18).

Data supplied from the esp@cenet database - I2